

23、W2189-02

TABLETS INCLUDING TEPRENONE**Publication number:** JP2000016934**Publication date:** 2000-01-18**Inventor:** SHIMOGAKI NORIO; MOROSHIMA KENJI; NITTA KATSUMI; ANDO EISHIN**Applicant:** EISAI CO LTD**Classification:****- international:** A61K9/20; A61K31/12; A61K47/04; A61K9/20; A61K31/12; A61K47/02; (IPC1-7): A61K31/12; A61K9/20; A61K31/12; A61K47/04**- european:****Application number:** JP19980184024 19980630**Priority number(s):** JP19980184024 19980630**Report a data error here****Abstract of JP2000016934**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject teprenone-containing pharmaceutical preparation that causes no trouble, for example, sticking, cracking, capping and the like, when they are tableted, has good appearance without bleeding of teprenone and shows high safety of the teprenone in the tablets by allowing teprenone to be adsorbed to silicon dioxide or the like. **SOLUTION:** (A) Teprenone is allowed to be adsorbed to (B) silicon dioxide or calcium silicate, preferably in an amount of 0.6-3 pts.wt. of the component B per 1 pt.wt. of the component A. This pharmaceutical preparation is produced by emulsifying the component A in an aqueous solution of a water-soluble polymer, for example, gum arabic, or emulsifying with (D) a surfactant such as a glycerol fatty acid ester and the resultant emulsion is allowed to be adsorbed to the component B. The amounts of the components C and D are usually 0.1-0.8 pt.wt. in case of the gum arabic and 0.02-2 pts.wt. in case of the glycerol fatty acid ester, per 1 pt.wt. of the component A, respectively.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-16934
(P2000-16934A)

(43) 公開日 平成12年1月18日 (2000.1.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I		テマコード (参考)
A 6 1 K 31/12	A C J	A 6 1 K 31/12	A C J	4 C 0 7 6
	A C L		A C L	4 C 2 0 6
9/20		9/20	B	
47/04		47/04	B	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平10-184024

(22) 出願日 平成10年6月30日 (1998.6.30)

(71) 出願人 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 下垣 紀夫
埼玉県本庄市栄1-5-40

(72) 発明者 諸島 健二
埼玉県本庄市小島264-1

(72) 発明者 新田 克己
岐阜県各務原市蘇原持田町3-59

(72) 発明者 安藤 英信
岐阜県各務原市蘇原清住町2-71

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テブレノン含有した錠剤

(57) 【要約】

【目的】 テブレノン含有した錠剤を提供する。

【構成】 テブレノンを二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着することを特徴とするテブレノン含有錠剤及びテブレノンを水溶性高分子水溶液中に乳化し、得られた乳化液を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着することを特徴とするテブレノン含有錠剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 テブレノン を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着することを特徴とするテブレノン含有錠剤。

【請求項 2】 テブレノン 1 重量部に対し、二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムが 0.6~3 重量部である請求項 1 記載のテブレノン含有錠剤。

【請求項 3】 テブレノン を水溶性高分子水溶液中に乳化又は界面活性剤を使用して水中に乳化し、得られた乳化液を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着すること

10

を特徴とするテブレノン含有錠剤。

【請求項 4】 水溶性高分子が、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル又はポリビニルアルコールである請求項 3 記載のテブレノン含有錠剤。

【請求項 5】 テブレノン を水溶性高分子水溶液中に乳化又は界面活性剤を使用して水中に乳化し、得られた乳化液を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着すること

20

を特徴とするテブレノン含有錠剤の製造方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、テブレノン を含有した錠剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【発明の背景及び従来技術】 テブレノンは胃粘液中の主要構成成分である高分子糖タンパク、リン脂質及び重炭酸イオンの分泌を促し、粘膜再生能を高める防御因子強化型の胃炎・胃潰瘍治療剤として広く用いられている。テブレノンは油性液状物質であり、投与剤形としてはカプセル剤、細粒剤が知られている。一方、テブレノンは極めて不安定な物質であり、その安定化には例えば特開昭 55-22632 号公報に開示される方法等が知られている。

30

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 一般に油状物質を製剤化する場合には、油状物質をそのまま若しくは植物油等に希釈して軟カプセルに充填する軟カプセル剤、油状物質をケイ酸類等の多孔質物質に吸着して粉体化し、賦形剤等を加えて造粒する顆粒剤及び細粒剤、さらにこれらをカプセルに充填した硬カプセル剤がよく用いられるが、錠剤にするには、打錠時に高い圧力を加える必要があるため、粉体に吸着した油がしみ出して、ハリツキ・外観不良等種々の問題を生じるため極めて困難である。また、テブレノンは極めて不安定な化合物であるため、錠剤化にあたって使用できる製剤化助剤は限られている。しかし、経口的に服用する剤形としては錠剤が最も好まれており、テブレノンの場合も錠剤の開発が切望されてた。

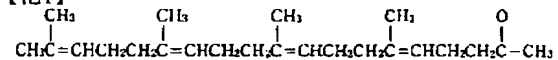
【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、テブレノン を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着することを特徴とするテブレノン含有錠剤である。本発明は、また、テブレノン を水溶性高分子水溶液中に乳化又は界面活性剤を使用して水中に乳化し、得られた乳化液を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着することを特徴とするテブレノン含有錠剤である。

【0005】 本発明におけるテブレノンとは、6、10、14、18-テトラメチルー 5、9、13、17-ノナデカテトラエン-2-オンであり、ゲラニルゲラニルアセトンとも呼ばれその構造式は化 1 式に示すような化合物である。テブレノンには数種の幾何異性体があるが、本発明においてはすべての異性体を含む。

【0006】

【化 1】



【0007】 本発明における二酸化ケイ素とは、日本薬局方に収載される軽質無水ケイ酸が代表的なものであり、サイリシア、サイロイド、カープレックス、アエロジル等の名称で市販されており容易に入手可能である。また、ケイ酸カルシウムは、商品名フローライト RE として市販されており容易に入手できる。二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウムともに多孔質の嵩密度の高い物質であり、テブレノンに対する吸着性が高く、比較的少量で多量のテブレノンを吸着できるが、ケイ酸カルシウムを用いることが好ましい。

【0008】 本発明において、テブレノンと二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムとの比率は通常、テブレノン 1 重量部に対し、二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウム 0.6~3 重量部であり、好ましくは 0.8~2 重量部、より好ましくは 1~2 重量部である。ケイ酸カルシウムの方が二酸化ケイ素よりテブレノンの吸着性がよいため同量のテブレノンに対してはケイ酸カルシウムの方が二酸化ケイ素より少量の使用量でよい。テブレノンと二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムとの混合は、通常の混合・吸着によることができ、例えば二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムを流動しながらテブレノンを徐々に滴下し攪拌混合して製することができる。

40

【0009】 本発明ではさらにテブレノン を水溶性高分子水溶液中に乳化又は界面活性剤を使用して水中に乳化し、得られた乳化液を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着した粉体を用いることによりテブレノン を含有した錠剤を得ることができる。ここで水溶性高分子物質とは、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ポリビニルアルコール等を意味する。また、乳化に際しては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80 等の界面活性剤を使用することもできる。使用する水溶性高分子物質の量は

50

使用する物質により異なるが、アラビアゴムの場合、通常テブレノン1重量部に対しアラビアゴム0.1～0.8重量部であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの場合は0.01～0.5重量部である。

【0010】また、界面活性剤は合成界面活性剤、天然界面活性剤いずれも使用することができる。合成界面活性剤の例としては、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等を挙げることができ、天然界面活性剤の例としては卵黄レシチン、大豆レシチン等を挙げることができる。界面活性剤の使用量は種類によってことなり一概に言えないが、グリセリン脂肪酸エステルの場合、通常テプレノン1重量部に対し、0.02~0.2重量部である。乳化には例えばTKホモジェッター（商品名）等を用い、通常の方法によることができる。

【0011】本発明において、テブレノン含有する錠剤を製造するには、例えば上記により得られたテブレノン吸着した粉体に、乳糖、マンニトール等の賦形剤、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤を加えて、水又は有機溶媒により造粒し、乾燥、篩過後、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を添加して打錠して製することができる。また、上記のようにして得られたテブレノン含有乳化剤を二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムに吸着し、水等に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて混合することにより造粒し、乾燥整粒後、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン等の崩壊剤と結晶セルロース、マンニトール、乳糖等の賦形剤及びステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を加えて混合後、打錠して製することもできる。

【0 0 1 2】

【発明の効果】本発明により、従来困難であったテブレノンの錠剤化が可能となった。即ち、打錠時にハリツキ、クラッキング、キャッピング等の障害がなく、またテブレノンのしみ出しのない外観の良好な錠剤の製造が可能となった。また、錠剤中のテブレノンの安定性も極めて良好であった。

【0013】

【実施例】 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

【0014】 实施例 1

転動造粒装置中にフローライト60gを入れ転動しながらビタミンE0.1gを含むテプレノン50.1gを添加し吸着させた。次いでヒドロキシプロピルセルロース16.5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース17.3g、結晶セルロース25.9g、マンニトール2

8. 5 gを加えて混合し、水を徐々に加えて造粒後、40℃で2時間乾燥した。得られた顆粒を解砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、本発明にかかる錠剤を得た。

【0015】实施例2

水 50 g 中にグリセリン脂肪酸エステル (M L 3 1 0)
3 g 及びビタミン E 0. 1 g を含むテプレノン 50. 1
g を加え T K ホモジェンナイザーにより乳化した。得られた
乳化液を転動造粒装置を用いてフローライト 60 g に吸
着させた。次いで、ヒドロキシプロピルセルロース 1
1. 0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 2
2. 0 g、結晶セルロース 3 3. 0 g、マンニトール 3
6. 0 g を加えて混合し、水を徐々に加えて造粒後、4
0℃ で 2 時間乾燥した。得られた顆粒を解砕、篩過し、
ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、本発明にか
かる錠剤を得た。

【0016】 实施例3

水 50 g 中にアラビアゴム 20 g 及びビタミン E 0.1 g を含むテプレノン 50.1 g を加え TK ホモジェンナイザーにより乳化した。得られた乳化液を転動造粒装置を用いてフローライト 50 g に吸着させた。次いで、ヒドロキシプロピルセルロース 7.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 21.9 g、結晶セルロース 32.8 g、マンニトール 36.0 g を加えて混合し、水を徐々に加えて造粒後、40℃で2時間乾燥した。得られた顆粒を解砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、本発明にかかる錠剤を得た。

【0017】 实施例4

転動造粒装置中に軽質無水ケイ酸 13.5 g を入れ転動しながらビタミン E 0.15 g を含むテブレノン 75.0 g を添加し吸着させた。次いで乳糖 90 g、架橋型カルボキシメチルセルロース 22.5 g、コーンスターチ 50.0 g、ポリビニルピロリドン 22.5 g を加えて混合し、水を徐々に加えて造粒後、40℃で2時間乾燥した。得られた顆粒を解砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、本発明にかかる錠剤を得た。

【0018】 实施例5

水 50 g 中にアラビアゴム 20 g 及びビタミン E 0.1 g を含むテプレノン 50.1 g をを加え TK ホモジェンナイザーにより乳化した。得られた乳化液を転動造粒装置を用いてフローライト 50 g に吸着させ、ヒドロキシプロピルセルロース 7.0 g を水に溶解したものを徐々に加えて造粒後、40℃で2時間乾燥した。得られた顆粒を整粒し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 21.9 g、結晶セルロース 32.8 g、マンニトール 36.0 g 及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合後打錠し、本発明にかかる錠剤を得た。

フロントページの続き

F ターム (参考) 4C076 AA37 BB01 CC16 DD08F
DD09F DD27Q DD29Q DD38
DD41C DD59 EE06F EE24F
EE30F EE31A EE32F EE36F
FF63 GG08 GG12 GG14
4C206 AA01 AA02 CB12 MA02 MA05
MA28 MA29 MA30 MA55 NA03
ZA66 ZA68